

IAPG Rec'd PCT/PTO 06 DEC 2009

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION  
REPORT

International application PCT/RU 2004/000208
---

V. Reasonable statement in accordance with Article 35(2) regarding novelty, inventive step and industrial applicability; references and explanations to support the statement.

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-5
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	1, 3-5
	No:	Claims	2
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-5
	No:	Claims	

2. References and explanations (Article 70.7)

D1 : RU 2196602 C1

D2 : RU 2124022 C1

D3 : US 5811460 A

D4 : US 6204391 A

D5 : US 2003027870 A

In D1 an agent for inhibiting HIV and CMV infections and a method for inhibiting the infections are described. Compounds based on amino acid or dipeptide derivatives of fullerene are used as the inhibiting agent. Sodium salts of fullerene-monoamino-caproic and fullerene-monoamino-butyric acids are used as the fullerene amino acid derivatives. The method for preparing fullerene derivatives comprises adding an aqueous solution of sodium salt or potassium salt of an amino acid (in particular, of aminocaproic, aminobutyric acid, etc.) and 18-crown-6 to a solution of fullerene in o-dichlorobenzene; washing with water, and obtaining a derivative in the form of a solid powder-like substance.

BEST AVAILABLE COPY

**INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION  
REPORT**

International application  
PCT/RU 2004/000208

**V. Reasonable statement in accordance with Article 35(2) regarding novelty, inventive step and industrial applicability; references and explanations to support the statement.**

**1. Statement**

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-5
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	1, 3-5
	No:	Claims	2
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-5
	No:	Claims	

**2. References and explanations (Article 70.7)**

- D1 : RU 2196602 C1
- D2 : RU 2124022 C1
- D3 : US 5811460 A
- D4 : US 6204391 A
- D5 : US 2003027870 A

In D1 an agent for inhibiting HIV and CMV infections and a method for inhibiting the infections are described. Compounds based on amino acid or dipeptide derivatives of fullerene are used as the inhibiting agent. Sodium salts of fullerene-monoamino-caproic and fullerene-monoamino-butyric acids are used as the fullerene amino acid derivatives. The method for preparing fullerene derivatives comprises adding an aqueous solution of sodium salt or potassium salt of an amino acid (in particular, of aminocaproic, aminobutyric acid, etc.) and 18-crown-6 to a solution of fullerene in o-dichlorobenzene; washing with water, and obtaining a derivative in the form of a solid powder-like substance.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION  
REPORT**

<b>International application PCT/RU 2004/000208</b>
---

**Additional Sheet**

A process of N-(monohydro)-fullerene-aminocaproic acid  $\text{HC}_{60}\text{NH}(\text{CH}_2)_5\text{COOH}$  synthesis is known from D2. An aqueous solution of 0.0498 (2.07 mmole) of potassium salt of aminocaproic acid and 0.5465 g (2.07 mmole) of 18-crown-6 in the ratio of 1:1 are added to a solution of 0.03 g (0.0414 mmole) of fullerene in o-dichlorobenzene for producing this compound. The amount of the amino acid exceeds the amount of fullerene by 50 times. The reaction mass is stirred at 60°C for 6-8 hours. The solvents are distilled off, the residue is treated with a saturated NaCl solution and washed with water.

D3-D4 describe water-soluble fullerene (C<sub>60</sub>) derivatives having antiviral properties, which are used for inhibiting human retroviral infections.

Use of polyethylene glycols as solubilizers is known from D5.

D5 relates to water-soluble fullerene derivatives which have substituents containing one or more amino groups, amino cationic groups, and which modulate the activity of NOS synthetase and/or calmodulin. D5 also relates to a method of inhibiting the activity of NOS by contacting one or more fullerene derivatives inhibiting the NOS activity with cells or tissues.

Claims 1, 3-5 meet the criteria of "novelty" and "inventive step" as no agent for inhibiting the reproduction of membrane viruses, which comprises a water-soluble compound of fullerene-polycarboxylic anions of the general formula according to claim 1 is known or obvious from the state of the art (D1-D5). The agent has been prepared by nucleophilic addition of an amino acid to fullerene via several double bonds with the number of two and more amino acids. The compound has better solubility in water than analogs thereby providing high effectiveness of action on infected cells as well as low toxicity. It makes the compound suitable for use in pharmaceutical compositions (claims 3-4) in treating diseases caused by HIV/AIDS, herpes infections, virus hepatitis type C for suppressing the reproduction of membrane viruses (claim 5).

Claim 2 discloses several variants of a method for preparing an agent inhibiting the reproduction of membrane viruses. The prior art closest reference to the claimed method is the method of preparing a fullerene derivative disclosed in D2. In one of the variants of the method 18-crown-6 is used as a solubilizer. It differs from the method known from D2 in that the amount of the amino acid exceeds the amount of fullerene by more than 50 times while in D2 a 50-fold excess of an amino acid is used. However it is obvious to a specialist skilled in the art that with an excess slightly over 50-fold, e.g., with 50.1-fold excess, the method produces a compound known from D2. For this reason this variant from claim 2 does not meet the criterion of "inventive step".

Regarding the other distinctive features of the method: from D1 a method of using an amino acid in the form of sodium salt is known, and from D5 use polyethylene glycols as solubilizers is known. On these grounds claim 2 with respect to other variants does not meet the criterion of "inventive step" either.

The invention according to claims 1-5 is industrially applicable.

**ДОГОВОР О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ  
РСТ  
ЗАКЛЮЧЕНИЕ МЕЖДУНАРОДНОЙ ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ**

(Глава II Договора о патентной кооперации)  
(статья 36 и правило 70 РСТ)

№ дела заявителя или агента:  R04100360	<b>ДЛЯ ДАЛЬНЕЙШИХ ДЕЙСТВИЙ</b> См. пункт 2 ниже	
Номер международной заявки: PCT/RU 2004/000208	Дата международной подачи: 31 мая 2004 (13.05.2004)	Самая ранняя дата приоритета: 23 июня 2003 (23.06.2003)
Международная патентная классификация (МПК-7): A61K 33/00, 31/197, 31/785, 38/55, A61P 31/18		
Заявитель: ЗАКРЫТОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО «ДЕСКО» и др.		

1. Данное заключение международной предварительной экспертизы подготовлено настоящим Органом международной предварительной экспертизы в соответствии со Статьей 35 и направлено заявителю в соответствии со Статьей 36 РСТ.
2. Данное заключение содержит всего 4 листа, включая данный общий лист
3. Данное заключение также сопровождается Приложениями, содержащими:
  - a)  (посланы заявителю и в Международное Бюро) всего \_\_\_\_\_ листов, такие как:
    - листы описания, формулы и/или чертежей, которые были изменены и служат основой для данного заключения и/или листы с исправленными очевидными ошибками, принятые данным органом (см. Правило 70.16 и Раздел 607 Административной инструкции).
    - листы для замены более ранних листов, но которые данный Орган рассматривает, как содержащие изменения, которые выходят за рамки первоначально поданных материалов международной заявки, как указано в пункте 4 Раздела I и в Дополнительном разделе.
  - b)  (посылаются только в Международное Бюро) всего \_\_\_\_\_ (указание вида и количества электронных носителей), содержащие перечень последовательностей и/или таблиц, относящиеся к ним, только в машиночитаемой форме, как указано в Дополнительном разделе, относящимся к перечню последовательностей (см. Раздел 802 Административной инструкции)
4. Данное заключение содержит информацию, относящуюся к следующими разделам
 

<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	Основа заключения	II	Приоритет	III	Отсутствие заключения относительно новизны, изобретательского уровня и промышленной применимости	IV	Нарушение единства изобретения
V	Утверждение в соответствии со статьей 35 (2) относительно новизны, изобретательского уровня и промышленной применимости; ссылки и пояснения в обоснование утверждения (Статья 35(2))	VI	Определенные цитируемые документы	VII	Некоторые дефекты международной заявки	VIII	Некоторые замечания, касающиеся международной заявки

Дата представления требования: 01 декабря 2004 (01.12.2004)	Дата подготовки заключения: 30 сентября 2005 (30.09.2005)
Наименование и адрес Международного поискового органа: Федеральный институт промышленной собственности, РФ, 123995, Москва, Г-59, ГСП-5, Бережковская наб., 30-1 Факс: 243-3337, телеграф: 114818 ПОДАЧА	
Уполномоченное лицо: А. Модль Телефон № 240-25-91	

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ МЕЖДУНАРОДНОЙ ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ

Международная заявка №  
PCT/RU 2004/000208

## I Основа заключения

## 1. Относительно языка, данное сообщение подготовлено на основе:

международной заявки, на языке, на котором она была подана

перевода международной заявки на следующий язык \_\_\_\_\_, который является языком перевода, представленного для следующих целей:

международный поиск ( в соответствии с Правилом 12.3 (а) и 23.1 (б))

публикация международной заявки (в соответствии с Правилом 12.4 (а))

международная предварительная экспертиза (в соответствии с Правилами 55.2 (а) и/или 55.3 (а))

## 2. Относительно элементов международной заявки, данное заключение составлено на основе (заменяющие листы, которые были представлены в Получающее ведомство в ответ на предложение в соответствии со статьей 14, в данном заключении обозначены как «первоначально поданные» и не приложенные к этому заключению):

международная заявка в том виде, в том виде, в котором она была подана/представлена

описание:  
страницы \_\_\_\_\_ первоначально поданные/представленные  
страницы\* \_\_\_\_\_ полученные данным Органом на дату \_\_\_\_\_  
страницы\* \_\_\_\_\_ полученные данным Органом на дату \_\_\_\_\_

формула изобретения:  
страницы \_\_\_\_\_ первоначально поданные/представленные  
страницы\* \_\_\_\_\_ полученные данным Органом на дату \_\_\_\_\_  
страницы\* \_\_\_\_\_ полученные данным Органом на дату \_\_\_\_\_

чертежи:  
страницы \_\_\_\_\_ первоначально поданные/представленные  
страницы\* \_\_\_\_\_ полученные данным Органом на дату \_\_\_\_\_  
страницы\* \_\_\_\_\_ полученные данным Органом на дату \_\_\_\_\_

перечень последовательностей и/или соответствующие таблицы - см. Дополнительный раздел, относящийся к перечню последовательностей

## 3. Изменения привели к изъятию:

страниц описания

пунктов формулы №№

страниц/фиг. чертежей

перечня последовательностей

таблицы, относящейся к перечню последовательностей

4.  Настоящее заключение составлено без учета (некоторых) изменений, приложенных к этому отчету и отмеченных ниже, так как они выходят за рамки первоначально поданных материалов заявки, как указано в Дополнительном разделе (Правило 70.2(с)).

страниц описания

пунктов формулы №№

страниц/фиг. чертежей

перечня последовательностей

таблицы, относящейся к перечню последовательностей

\* Если пункт 4 применяется то некоторые или все из тех листов могут быть отмечены как "замененный" (superseded)

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ МЕЖДУНАРОДНОЙ ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ

Международная заявка №  
PCT/RU 2004/000208

**Графа V Обоснованное утверждение в соответствии с Правилом 35(2) в отношении новизны, изобретательского уровня и промышленной применимости; ссылки и пояснения, подкрепляющие такое утверждение**

**1. Утверждение**

Новизна (N)	Пункты	1-5	ДА
	Пункты		НЕТ
Изобретательский уровень (IS)	Пункты	1, 3-5	ДА
	Пункты	2	НЕТ
Промышленная применимость (IA)	Пункты	1-5	ДА
	Пункты		НЕТ

**2. Ссылки и пояснения (Правило 70.7)**

Д1: RU 2196602 C1  
 Д2: RU 2124022 C1  
 Д3: US 5811460 A  
 Д4: US 6204391 A  
 Д5: US 2003027870 A

В Д1 описано средство для ингибиования ВИЧ и ЦМВ-инфекций и способ их ингибиования. В качестве средства для ингибиования применяют соединения на основе аминокислотных или дипептидных производных фуллерена. В качестве аминокислотного производного фуллерена использованы натриевые соли фуллереноаминокапроновой и фуллереноаминомасляной кислот. Способ получения производных фуллерена заключается в добавлении к раствору фуллерена в о-дихлорбензоле водного раствора натриевой или калиевой соли аминокислоты (в частности, аминокапроновой, аминомасляной и др.) и 18-краун-6 , промывании водой и получении производного в виде твердого порошкообразного вещества.

Из Д2 известен синтез N-(моногидро)-фуллеренаминокапроновой кислоты  $\text{HC}_{60}\text{NH}(\text{CH}_2)_5\text{COOH}$ . Для его получения к раствору 0,03 г (0, 0414) фуллерена в о-дихлорбензоле добавляют водный раствор 0498 (2,07ммоль) калиевой соли аминокапроновой кислоты и 0,5465 г (2,07 ммоль) 18-краун-6 в соотношении 1:1. При этом количество аминокислоты превышать количество фуллерена в 50 раз. Реакционную массу перемешивают 6-8 часов при 60°C. Растворители отгоняют, остаток обрабатывают насыщенным раствором NaCl и промывают водой.

Д3 –Д4 описывают водорастворимые производные фуллерена (С60), имеющие антивирусные свойства, которые используют для ингибиования ретровирусных инфекций человека.

Из Д5 известно использование полиэтиленгликолей в качестве солнобилизаторов.

## Дополнительная графа

Д5 касается водорастворимых производных фуллерена, которые имеют заместители, содержащие одну или более амино групп, амино катионных групп, и которые модулируют активность NOS синтетазы и /или калмодулина, а также способа ингибирования NOS активности контактированием одного или более производных фуллерена с клетками или тканями, которые ингибируют NOS активность.

Пункты 1,3-5 соответствуют критериям «новизна» и «изобретательский уровень», на основании того, что из уровня техники (Д1-Д5) неизвестно и неочевидно средство для ингибирования репродукции оболочечных вирусов представляющее собой водорастворимое соединение фуллеренполикарбоновых анионов, общей формулы, представленной в п.1. Средство получено за счет нуклеофильного присоединения к фуллерену аминокислоты по нескольким двойным связям с количеством двух и более аминокислот. Соединение обладает лучшей растворимостью воде в отличие от аналогов, что обеспечивает высокую эффективность воздействия на инфицированные клетки и низкую токсичность и используется в фармацевтических композициях (п.п.3-4) при лечении заболеваний, вызванных ВИЧ/СПИД, герпес-инфекциями, вирусным гепатитом С для подавления репродукции оболочечных вирусов (п.5).

В пункте 2 заявлено несколько вариантов способа получения средства для ингибирования репродукции оболочечных вирусов . Наиболее близким аналогом заявленному способу является способ получения производного фуллерена , раскрытым в Д2. Один из вариантов заявленного способа , предполагающий использование в качестве солюбилизатора 18-краун-6 отличается от известного из Д2 способа только тем, что количество аминокислоты должно превышать количество фуллерена более чем в 50 раз , тогда как в Д2 используют 50-кратный избыток аминокислоты. Однако, специалисту является очевидным, что при незначительном превышении 50-кратного избытка, например при избытке в 50,1 раз, получится соединение известное из Д2. На основании этого, пункт 2 в таком варианте не соответствует критерию «изобретательский уровень».

Что касается остальных отличительных признаков способа, то из Д1 известен способ получения аминокислотного производного фуллерена с использованием аминокислоты в виде натриевой соли, а из Д5 известно использование полиэтиленгликолей в качестве солюбилизаторов.. На основании этого, пункт 2 в отношении других вариантов также не соответствует критерию «изобретательский уровень».

Изобретение по п.п. 1-5 является промышленно применимым.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**